全球免疫细胞治疗药物开发现状与趋势*

王跃 王恒哲 毛开云 范月蕾 江洪波**

（中国科学院上海生命科学研究院，上海，200031）

摘要：目的：从产品开发角度分析免疫细胞治疗类药物的发展现状和未来趋势。方法：检索科睿唯安（Clarivate Analytics）的 Cortellis 数据库的数据，利用定量分析法和对比分析法对检索结果进行分析。结果：目前已有 2 种免疫细胞治疗类药物上市，1 种免疫细胞治疗类药物处于预注册阶段，4 种药物处于临床 III 期，同时大量处于临床 II/I 期药物显示未来市场上将有更多免疫细胞治疗类药物。产品交易方面，目前在免疫细胞治疗类药物的商业交易也趋向频繁。目前已发生的交易中，本文列举分析了交易金额前十的交易，其中药物开发及商业化许可是最主要的交易模式。结论：目前免疫细胞治疗类药物市场尚处于起步阶段，但随着未来技术的不断发展改进，相信未来有更多的药物进入商用市场，为癌症及其他疾病的治疗提供新的契机。

关键词：免疫细胞治疗；药物开发；市场竞争；临床研发

Development Status and Trend Analysis of Immune System Cell Therapies

WANG Yue, WANG-Hengzhe, MAO Kai-yun, FAN Yue-lei, JIANG Hong-bo

(Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200031, China)

【Abstract】**Objective**: To analyze the development status and trend of Immune system cell therapies in the sense of product manufacturing. **Methods:** Based on the Cortellis database of Clarivate Analytics, this paper analyzed the searching results with utilizing both quantitative and comparative analysis methods. **Results**: Currently, 2 immune system cell therapy drugs have been launched into markets, another 1 drug is at Pre-registration phase and 4 at Phase III clinical trial phase. In addition, business deals related to immune system cell therapies are increasing in recent years. This paper analyzed the Top 10 valued deals related to immune system cell therapy drugs, indicating that the main Agreement Type was the drug development, commercial license. **Conclusion**: Although Immune system cell therapy market still at its preliminary stage, with continuous development and improvement of future technologies, more drugs will be launched in the future, providing new options for the treatment of cancer and other diseases.

Key Words: Immune system cell therapies; Drug R&D; Market Competition; Clinical R&D

免疫细胞治疗，是以免疫细胞为基础的疗法，是指应用人的自体、同种异体或异种（非人类）的免疫细胞例如 T 细胞、B 细胞等，经体外操作后回输（或植入）人体的治疗方法，新输入的细胞可以替代受损细胞、或者具有更强的免疫杀

* 由上海市软科学研究计划项目（18692115002）资助

**通讯作者，电子邮箱：hbjiang@sibs.ac.cn

伤功能，从而达到治疗疾病的目的[1]。2013年12月，《科学（*Science*）》杂志将肿瘤免疫疗法评为年度十大科技突破之首，在2015年四月、六月美国举行的两场权威肿瘤学术会议美国癌症研究学会（AACR）和美国临床肿瘤学会（ASCO）上，免疫细胞治疗再次成为前沿聚焦点。据国际知名咨询公司ResearchAndMarkets预计[2]，仅细胞治疗应用于肿瘤治疗市场在2022年就有望超过100亿美元的规模，也更确定了免疫细胞治疗在未来疾病治疗中的重要地位及发展前景。

由于免疫细胞治疗发展历史较短，且集中在近两年，因此，目前医药工业界对免疫细胞治疗药物的相关梳理较少。因此，本文将免疫细胞治疗类药物作为主要的研究对象，研究免疫细胞类药物及市场发展现状，希望为我国相关产业的发展提供参考。

1. 研究方法

1.1. 数据来源

本文采用科睿唯安（Clarivate Analytics，原汤森路透知识产权与科技事业部）Cortellis竞争情报数据库（Cortellis for Competitive Intelligence），该数据库中收录超过6.5万个的药物与在研药物信息，以及8万余件药物交易概览与2.9万件机构间交易合同。数据检索时间为2018年4月17日，其中药物研发和药物交易分别从高级检索中“Drugs”和“Deals”两个入口检索。其中药物研发和药物交易检索均采用“技术（Technologies）”分类中“生物技术概念（Biotechnology concept）”，选择“细胞治疗（Cell therapy）”技术中“免疫细胞疗法（Immune system cell therapy）”，将其作为检索对象。

1.2. 分析方法

主要采用定量分析法和对比分析法。在定量分析法方面，将数量特征、数量关系与数量变化进行统计分析，以作为对比分析的基础；在对比分析法方面，通过实际数与基数的对比来提示实际数与基数之间的差异，借以了解分析对象目前所处的现状和趋势。

2. 研究结果

2.1. 总体研发现状

截至检索日期，从 Cortellis 数据库中共检索全球共有 425 个免疫细胞治疗类药物，除去处于暂停、终止和没有研发报道状态的药物外，目前处于已上市或有效研发阶段药物共计 397 个，其中绝大多数产品处于研发与临床试验阶段。具体来说，处于药物发现阶段的产品共 213 个，占产品总量的 53.7%；处于临床及以上阶段的产品占总量的 45.6%，其中处于临床阶段的药物有 16 个，临床 I 期阶段药物 90 个，临床 II 期药物 71 个，临床 III 期阶段药物 4 个，预注册阶段共有 1 个产品，已完成上市的产品 2 个（编者注：发现阶段是指包括发现/探索及临床前的阶段，在动物体内的临床前药理学/毒理学评价；临床阶段是指原始信息中已经提到临床试验，但未明确说是哪个阶段；预注册是指已提交该药物上市的申请，在等待批准的阶段）。

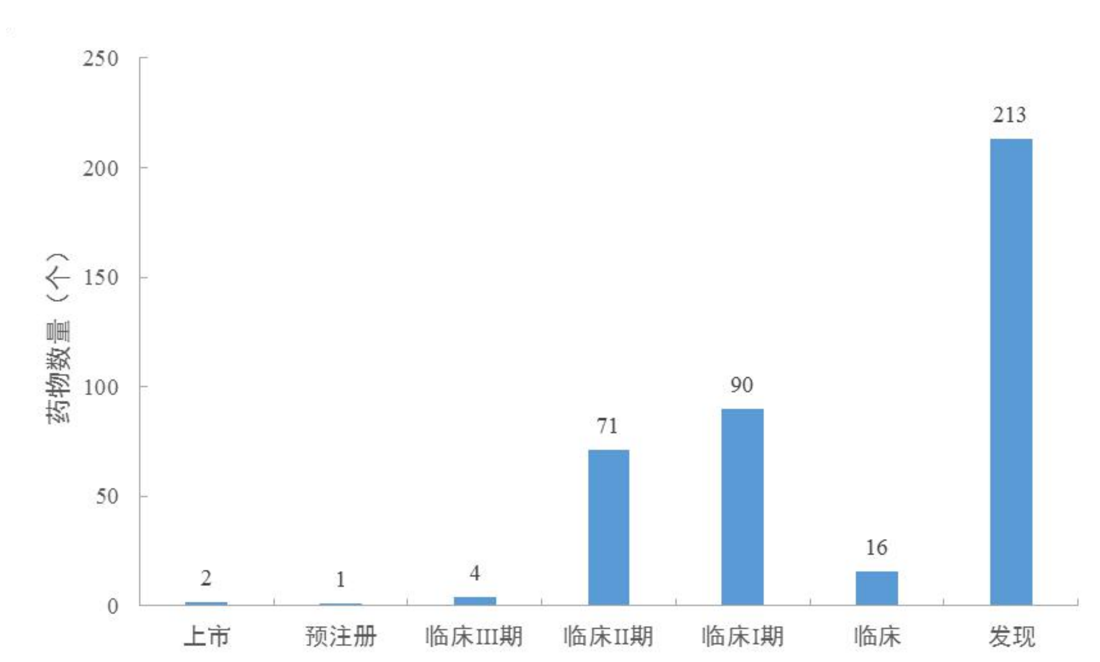


图 1　全球免疫细胞治疗类药物总体研发现状

Fig.1 the Global R&D Status of Immune System Cell Therapies

2.2. 重要产品研发进展

2.2.1. 已上市

免疫细胞治疗研究至今，目前已有部分细胞药物投入市场。新的免疫细胞治疗产品上市的批准，将不断证明对该领域的研发投入是对的，市场的前景也将更加明朗，并进一步刺激投资。短期内，新的免疫细胞治疗药物还将扩大应用的范围。目前，全球共有 2 个免疫细胞治疗类药物已经获得批准上市，分别是诺华

（Novartis）开发的 Kymriah 以及 Kite Pharma 公司开发的 Yescarta，分别在 2017 年 8 月和 10 月获得了美国 FDA 批准。（**表 1**）。

（1）tisagenlecleucel-T/Kymriah

由诺华推出的 tisagenlecleucel-T（曾用名：CTL019；商品名：Kymriah）是 FDA 批准的使用嵌合抗原受体（CAR）技术的第一个 T 细胞治疗产品，于 2017 年 8 月获得美国 FDA 批准上市。Kymriah 是一种基因修饰的、靶向 CD19 的自体 T 细胞免疫治疗。目前，该产品在美国的适应症为儿童和年轻成年急性 B 淋巴细胞白血病（ALL）患者。急性淋巴细胞白血病是一种起源于 B 系或 T 系淋巴祖细胞的肿瘤性疾病，也是最常见的儿童癌症。多次复发或者出现难治性 B 细胞 ALL 的患者五年生存率一般低于 10%－30%，这些患者的选择十分有限，Kymriah 的出现为他们提供了一种新的选择。根据诺华提供的信息显示，基于单次输注 Kymriah™疗法治疗，63 名难治性或复发性白血病患儿或年轻患者短期（3 个月）内的总体缓解率达到了 83%[3]。而此前的临床试验结果显示，30 名接受 CTL019 的患者（包括儿童和成人）中短期完全缓解率高达 90%，同时 6 个月的无事件生存（EFS）率达到 67%（95%置信区间[CI]），和 78%的总生存率（95% CI）[4]。目前，Kymriah 正在接受欧洲药品管理局（EMA）的审查，已经完成了在欧洲的预注册，有望在 2018 年上半年获批上市。

（2）axicabtagene ciloleucel/Yescarta

由 Kite Pharma 公司开发的 axicabtagene ciloleucel（商品名：Yescarta）于 2017 年 10 月获得美国 FDA 批准，这也是 FDA 批准的第二款 CAR-T 疗法[5]。Yescarta 同样是一种靶向 CD19 的 CAR-T 疗法产品，FDA 已正式批准其用于治疗在接受至少 2 种其它治疗方案后无响应或者复发的特定类型的大 B 细胞淋巴瘤成人患者。同时，Yescarta 也是首款获批用于治疗特定类型非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma，NHL)的基因疗法[6]。

在临床试验中，共计 101 例患者接受了 Yescarta 单次输注，其中 72%的患者表现出缓解（总缓解率[ORR]），而药物的完全缓解率为 51%[7]；此前临床 II 期试验结果显示，针对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者 18 个月的总体生存率为 52%[8]。目前，Yescarta 也正在接受欧洲药品管理局（EMA）的审查，该药此前已被授予了优先药物（PRIME）资格，2018 年上半年有望获批。

2.2.2. 预注册

根据 Cortellis 数据库的分类，药物的研发状态为预注册阶段（Pre-registered）是代表该药物已提交上市的申请，在等待批准的阶段。目前，全球免疫细胞治疗类药物中已完成预注册的药物有且只有一种，即韩国 YooYoung Pharmaceuticals 公司申请的新药 YYB-103（**表 2**）。

YYB-103

根据 Cortellis 数据库显示，YYB-103 是韩国 YooYoung 制药公司（YooYoung Pharmaceuticals）与另一家公司（未透露具体名称）合作开发的新药，是一款靶向白细胞介素 13 受体α2（IL13Rα2）的 CAR-T 疗法产品（CART-IL13Rα2）。据悉，IL13R-α-2 是大多数（50%-80%）胶质母细胞瘤表面表达的一种产物，但其在正常组织中几乎不表达。因此，靶向 IL13R-α-2 的药物——YYB-103 能够有效靶向胶质母细胞瘤，从而能够达到精准治疗。2015 年 5 月，YooYoung 制药公司向韩国 KFDA 递交了 YYB-103 用于胶质母细胞瘤和运动神经元疾病的新药申请。

2017 年 5 月，YooYoung 制药公司在美国华盛顿特区举行的第 20 届美国基因和细胞治疗学会年会（20th Annual Meeting of *the American Society of Gene and Cell Therapy*, *ASGCT*）上公布了 YYB-103 用于神经胶质瘤治疗的临床前数据。数据显示，在体内异种移植神经胶质瘤的小鼠模型中，使用 YYB-103 的小鼠已表现出抗肿瘤活性，并观察到小鼠的存活率有显著增加[9]。

2.2.3. 临床 III 期

以 CAR-T 细胞治疗为代表的免疫细胞治疗的成功主要体现在血液肿瘤中的 B 淋巴细胞性白血病患者身上。目前，更多的临床研究正在开展，试图扩展免疫细胞治疗药物的适应症。根据 Cortellis 数据库，目前全球有 4 个药品已经进入了临床 III 期（**表 3**），其适应症涵盖了淋巴增生性疾病、肝癌、周围动脉闭塞性疾病、糖尿病并发症等，有望为更多疾病提供治疗选择。

（1）Tabelecleucel

Tabelecleucel（曾用名：ATA129）是 Atara 生物治疗公司（Atara Biotherapeutics Inc）获得纪念斯隆凯特琳癌症中心（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC）的许可后开发的一款 T 细胞免疫治疗产品。Tabelecleucel 是同种异体

EB 病毒特异性细胞毒性 T 淋巴细胞，是通过将供体 T 细胞暴露于 EBV 抗原制备而成，目前主要用于治疗 EB 病毒（EBV）相关的移植后淋巴增殖性疾病(EBV+PTLD)，以及包括鼻咽癌（NPC）在内的其他 EBV 相关的血液和实体瘤，且这些患者先前接受过利妥昔单抗治疗后无效。

2017 年 11 月，该公司公布了 Tabelecleucel 目前已完成的临床 II 期试验数据，临床数据显示，HCT-EBV-PTLD 患者中，ORR 为 80%；SOT-EBV-PTLD 患者中，ORR 为 83%。1 年总体生存期为 90.0%。同时并无严重的药物相关不良反应，安全性和有效性数据与临床 II 期试验数据一致[10]。2018 年 1 月，该公司宣布开始进行两项临床 III 期研究，用于评估 Tabelecleucel 治疗利妥昔单抗经治的 EBV 感染引起的 PTLD（MATCH）以及利妥昔单抗或利妥昔单抗联合化疗经治的 EBV 感染引起的 PTLD（ALLELE）情况。目前，Tabelecleucel 已获得 FDA 突破性疗法认定和孤儿药资格，药物将在多个国家提交临床试验申请，同时药物也将探索与默沙东 keytruda 联合治疗铂类药物耐药或是 EBV 感染相关的鼻咽癌。

（2）anti-CD19 CAR T-cell therapy

该药物是福建医科大学开发的一款 CAR-T 免疫疗法，是采用基因工程表达抗 CD19 嵌合抗原受体（CAR）的 T 细胞，其目前主要的适应症是 B 细胞型急性淋巴细胞白血病。

2018 年 1 月，福建医科大学在中国启动了一项开放性、单组分配的临床 II/III 期试验（NCT03391739；CART-19-03），用于评估 CART-19 细胞在难治复发 B 细胞型急性淋巴细胞白血病患者中的安全性和毒性（预估临床试验人数 n = 20），试验那时预计在 2019 年 12 月完成。

（3）eltrapuldencel-T

eltrapuldencel-T（产品编号：NBS20）是 NeoStem Oncology 公司在获得霍格长老会纪念医院（Hoag Memorial Hospital Presbyterian）许可后开发的一种树状细胞治疗性疫苗。该产品由自体树突状细胞和自体肿瘤干细胞抗原结合，产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF），用于转移性黑素瘤的自体免疫治疗以及潜在的肝细胞癌的治疗。

2014 年 7 月，在马萨诸塞州波士顿举行的第五届 GTCBio 癌症靶点与治疗学会议上，NeoStem Oncology 公司公布了关于 eltrapuldencel-T 的来自 42 位患者

的随机 II 期试验的数据，结果表明治疗后黑色素瘤患者的两年总生存率为 72%（对照组为 31%）[11]。NeoStem Oncology 公司早在 2013 年 12 月就已获得了美国 FDA 批准关于进行转移性黑色素瘤临床 III 期试验，直到 2014 年 10 月，NeoStem 才正式在美国启动了 eltrapuldencel-T 临床 3 期复发或 4 期转移性黑色素瘤的临床三期临床实验[12]。目前，该药物获得 FDA 特殊试验方案评价（Special Protocol Assessment）、快车道地位（Fast Track Designation）、孤儿药（Orphan Drug）、EMA 认定的"Advanced Therapy Medicinal Product"。同时，在 2012 年 10 月，该药在中国的合作公司 Cellular Biomedicine Group Inc 也已经开展 eltrapuldencel-T 用于肝细胞性肝癌治疗的临床 I 期试验。2014 年 3 月，该公司正在计划进行临床 II 期的安全性和有效性试验，目前还没有结果公布。

（4）Rexmyelocel-T

Rexmyelocel-T（产品编号：REX-001）是一种自体骨髓来源的成熟单核细胞（BM-MNC）治疗药物，主要作用于糖尿病和非糖尿病患者的严重肢体缺血（CLI）的治疗。之前的临床试验表明，Rexmyelocel-T 能刺激新血管的生长，恢复肢体的血液供应、减轻症状，提高 CLI 患者的生活质量。

2016 年 5 月，Rexgenero 公司宣布了其研发的新药 Rexmyelocel-T 在英国完成了 II 期临床试验，欧洲药品管理局（EMA）发函确认了 Rexmyelocel-T 通过减轻疼痛对糖尿病患者治疗血管生成表现出较强效果。2016 年 7 月，Rexgenero 公司宣布根据 EMA 的建议设计，在欧洲开展一项多中心的、随机双盲、安慰剂对照 III 期临床试验，用于糖尿病患者的严重肢体缺血（CLI）治疗。2017 年 4 月，开始第二阶段的临床 III 试验。

2.2.4. 临床 II 期

由于免疫细胞治疗的市场大，而且早期大量的基础研究已经在临床试验中取得了振奋人心的结果，因此开发免疫细胞治疗类药物是众多生物公司以及制药公司的重点。目前，在免疫细胞治疗类药物中有多个产品已经进入了临床 II 期研究，例如，由英国新兴生物技术公司 Autolus 研发的新药 AUTO-3 是一种可同时靶向 CD19 和 CD22 的 CAR-T 疗法，可同时用于治疗 B 细胞急性淋巴细胞白血病以及弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。据悉，2017 年 6 月，Autolus 在英国开展针对 B 细胞急性淋巴细胞白血病的临床 II 期研究。

其它还有由上海吉凯基因的研发的 MG7-CART 药物是用于潜在的肝转移瘤的瘤内治疗。MG7 是一个胃癌的全新靶点，最初是由第四军医大学樊代明院士率领的肿瘤生物学国家重点实验室发现的，随后吉凯基因则利用成熟的细胞治疗平台将这个靶点运用到了细胞治疗领域。2016 年 6 月，吉凯基因在中国启动了 II 期临床试验，并在 2017 年美国癌症研究学会（AACR）年会上公布了相关临床数据[13]。

此外，美国生物技术巨头新基与合作伙伴蓝鸟生物联合研发的 bb-2121 是一款针对复发/难治性多发性骨髓瘤患者的靶向 B 细胞成熟抗原（BCMA）的 CAR-T 疗法药物[14]。2016 年 12 月份，蓝鸟生物公布了其靶向 B 细胞成熟抗原（BCMA）的 CAR-T 疗法药物—bb-2121 在多发性骨髓瘤患者中的 I 期 CRB-401 研究的中期临床数据；在 2017 年 12 月份，Bluebird/新基联合发布了 bb-2121 的临床 I 期最终试验结果，并宣布启动了临床 II 期相关研究。I 期临床数据显示，bb-2121 产生应答率高达 94%，产生较好的部分应答率为 89%，完全缓解率达到了 56%。而此前在 2017 年 11 月，bb-2121 已获得 FDA 和 EMA 授予的治疗复发或难治性多发性骨髓瘤“突破性药物资格”和“优先药物资格”。

表 1 全球免疫细胞治疗类药物研发现状（最高研发状态：上市）

Table 1 the Global R&D Status of Immune System Cell Therapies（Highest Status: Launched）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
tisagenlecleucel-T/Kymriah	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania	Novartis AG	B 细胞急性淋巴细胞白血病	上市	美国	2017 年 12 月
				B 细胞急性淋巴细胞白血病	预注册	欧洲	2017 年 11 月
				弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	预注册	美国	2017 年 10 月
				弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	预注册	欧洲	2017 年 11 月
				慢性淋巴细胞性白血病	临床 II 期	美国	2013 年 1 月
				非霍奇金氏淋巴瘤	临床 II 期	美国	2014 年 1 月
				B 细胞急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	澳大利亚	2015 年 5 月
				B 细胞急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	日本	2015 年 5 月
				B 细胞急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	加拿大	2015 年 5 月
				套细胞淋巴瘤	临床 II 期	美国	2015 年 6 月
				弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	加拿大	2016 年 4 月
				弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	日本	2016 年 4 月
				多发性骨髓瘤	临床 II 期	美国	2016 年 6 月
				滤泡中心细胞淋巴瘤	临床 II 期	瑞士	2017 年 10 月
axicabtagene ciloleucel/ Yescarta	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Kite Pharma Inc	Kite Pharma Inc	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	上市	美国	2017 年 10 月
				滤泡中心细胞淋巴瘤	上市	美国	2017 年 10 月
				高级别 B 细胞淋巴瘤	上市	美国	2017 年 10 月
				原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤	上市	美国	2017 年 10 月
				非霍奇金氏淋巴瘤	上市	美国	2017 年 10 月
				弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	预注册	欧洲	2017 年 7 月
				滤泡中心细胞淋巴瘤	预注册	欧洲	2017 年 7 月

				原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤	预注册	欧洲	2017 年 7 月
				B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	美国	2013 年 10 月
				套细胞淋巴瘤	临床 II 期	美国	2015 年 11 月
				套细胞淋巴瘤	临床 II 期	欧洲	2015 年 11 月
				急性成淋巴细胞性白血病	临床 II 期	美国	2015 年 11 月

表 2　全球免疫细胞治疗类药物研发现状（最高研发状态：预注册）

Table 2　the Global R&D Status of Immune System Cell Therapies（Highest Status: Pre-Registration）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
YYB-103/ YooYoung	白细胞介素 13 受体 α 2 调节剂	YooYoung Pharmaceuticals Co Ltd	YooYoung Pharmaceuticals Co Ltd	运动神经元病	预注册	韩国	2015 年 5 月
				胶质母细胞瘤	发现	韩国	2017 年 5 月

表 3　全球免疫细胞治疗类药物研发现状（最高研发状态：临床 III 期）

Table 3　the Global R&D Status of Immune System Cell Therapies（Highest Status: Phase III Clinical Trial）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
Tabelecleucel/ tab-cel	—	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	Atara Biotherapeutics In	淋巴增生性疾病	临床 III 期	美国	2018 年 1 月
				移植后淋巴增殖性疾病	临床 III 期	美国	2018 年 1 月
				鼻咽癌	临床 II 期	美国	2017 年 4 月
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19	Fujian Medical University	Fujian Medical University	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 III 期	中国	2018 年 1 月

	调节剂						
eltrapuldencel-T/Melapuldencel-T	—	Hoag Memorial Hospital Presbyterian	Neostem Oncology	IV 期黑素瘤	临床 III 期	美国	2014 年 10 月
			Cellular Biomedicine Group Inc	肝细胞性肝癌	临床 I 期	中国	2012 年 10 月
Rexmyelocel-T/ Rexgenero	—	Rexgenero Ltd	Rexgenero Ltd	周围动脉闭塞性疾病	临床 III 期	欧洲	2016 年 7 月
				糖尿病并发症	临床 III 期	欧洲	2016 年 7 月

表 4　全球免疫细胞治疗类药物研发现状（最高研发状态：临床 II 期）

Table 4　the Global R&D Status of Immune System Cell Therapies（Highest Status: Phase II Clinical Trial）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
AUTO-3	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂; B 淋巴细胞细胞粘附分子调节剂	Autolus LLC	Autolus LLC	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	英国	2017 年 6 月
				弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	英国	2017 年 9 月
TBI-1301	睾丸癌抗原 NY-ESO-1 调节剂	Takara Bio Inc	Takara Bio Inc	软组织肉瘤	临床 II 期	日本	2017 年 9 月
			Otsuka Pharmaceutical Co Ltd	软组织肉瘤	临床 II 期	日本	2018 年 4 月
TBI-1501	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Takara Bio Inc	Takara Bio Inc	非霍奇金氏淋巴瘤	临床 II 期	日本	2014 年 5 月
				B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	日本	2017 年 6 月
			Otsuka Pharmaceutical Co	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	日本	2018 年 4 月
				非霍奇金氏淋巴瘤	临床 II 期	日本	2018 年 4 月

			Ltd				
CYAD-01	NKG2D 配体调节剂	Celdara Medical LLC	Celyad SA	急性骨髓性白血病	临床 II 期	美国	2016 年 2 月
				多发性骨髓瘤	临床 II 期	美国	2016 年 2 月
CCT-301-59	Ntrkr2 酪氨酸激酶受体调节剂	F1 Oncology Inc	BioAtla Llc	转移性肾癌	临床 II 期	中国	2018 年 1 月
			F1 Oncology Inc	转移性肾癌	临床 II 期	中国	2018 年 1 月
CCT-301-38	Axl 酪氨酸激酶受体调节剂	F1 Oncology Inc	F1 Oncology Inc	转移性肾癌	临床 II 期	中国	2018 年 1 月
			BioAtla Llc	转移性肾癌	临床 II 期	中国	2018 年 1 月
bb-2121	APRIL 受体调节剂	bluebird bio Inc	Celgene Corp	多发性骨髓瘤	临床 II 期	美国	2017 年 12 月
			bluebird bio Inc	多发性骨髓瘤	临床 II 期	美国	2018 年 3 月
anti-EGFR CAR T-cell therapy	EGFR 家族酪氨酸激酶受体调节剂	Chinese PLA General Hospital	Cellular Biomedicine Group Inc	晚期实体瘤	临床 II 期	中国	2015 年 2 月
CBM-C30.1	CD30 调节剂	Chinese PLA General Hospital	Cellular Biomedicine Group Inc	淋巴瘤	临床 II 期	中国	2015 年 2 月
				霍奇金淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 5 月
CBM-C20.1	B 淋巴细胞抗原 CD20 调节剂	Chinese PLA General Hospital	Cellular Biomedicine Group Inc	非霍奇金淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 5 月
C-CAR-011	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Chinese PLA General Hospital	Cellular Biomedicine Group Inc	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 3 月
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Southwest Hospital Chongqing	Southwest Hospital Chongqing	套细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 3 月
AUTO-2	APRIL 受体调节剂；肿瘤坏	Autolus LLC	Autolus LLC	多发性骨髓瘤	临床 II 期	英国	2017 年 3 月

	死因子 13B 受体调节剂						
lisocabtagene maraleucel	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Juno Therapeutics Inc	Juno Therapeutics Inc	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	美国	2014 年 1 月
anti-mesothelin CAR T-cell therapy	间皮素调节剂	National Cancer Institute	National Cancer Institute	转移性胰腺癌	临床 II 期	美国	2012 年 3 月
				转移性卵巢癌	临床 II 期	美国	2012 年 3 月
				间皮瘤	临床 II 期	美国	2012 年 3 月
				宫颈肿瘤	临床 II 期	美国	2016 年 4 月
				转移性肺癌	临床 II 期	美国	2016 年 4 月
CAR-MILs cell therapy	—	Johns Hopkins University	WindMIL Therapeutics	多发性骨髓瘤	临床 II 期	美国	2015 年 12 月
allogeneic anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	University College London	University College London	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	欧洲	2012 年 5 月
HER2-CAR T-cells	Erbb2 酪氨酸激酶受体调节剂	Baylor College of Medicine	Baylor College of Medicine	骨肉瘤	临床 II 期	美国	2012 年 4 月
anti-EGFRvIII CAR T-cell therapy	EGFR 家族酪氨酸激酶受体调节剂	National Cancer Institute	Kite Pharma Inc	胶质瘤	临床 II 期	美国	2013 年 4 月
HER2Bi-armed ATC	CD3 调制器; Erbb2 酪氨酸激酶受体调节剂	Roger Williams Medical Center	Roger Williams Medical Center	乳腺癌	临床 II 期	美国	2001 年 10 月
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Wuhan Sian Medical Technology Co,	Wuhan Sian Medical Technology Co, Ltd	急性成淋巴细胞性白血病	临床 II 期	中国	2018 年 1 月
				B 细胞性淋巴瘤	临床 II 期	中国	2018 年 1 月

		Ltd					
DSCAR-01	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Shanghai Hrain Biotechnology	Shanghai Hrain Biotechnology	B 细胞性淋巴瘤	临床 II 期	中国	2015 年 12 月
MG7-CART	CEACAM 蛋白 4 调节剂	Shanghai GeneChem Co Ltd	Shanghai GeneChem Co Ltd	转移性肿瘤	临床 II 期	中国	2016 年 6 月
MatchCART	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Shanghai Hrain Biotechnology	Shanghai Hrain Biotechnology	B 细胞性淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 2 月
				白血病	临床 II 期	中国	2017 年 3 月
anti-BCMA CAR T-cell therapy	APRIL 受体调节剂	Pregene (Shenzhen) Biotechnology Co Ltd	Henan Province Hospital	多发性骨髓瘤	临床 II 期	中国	2017 年 10 月
			Pregene (Shenzhen) Biotechnology Co Ltd	多发性骨髓瘤	临床 II 期	中国	2017 年 10 月
anti-CD22 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞细胞粘附分子调节剂	No 307 Hospital of the Chinese People’s Liberation Army	No 307 Hospital of the Chinese People’s Liberation Army	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2017 年 8 月
CD19-CART	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Shanghai Bioray Laboratory Inc	Shanghai Bioray Laboratory Inc	急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2017 年 8 月
CART-19	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Pregene (Shenzhen) Biotechnology Co Ltd	Henan Province Hospital	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2016 年 10 月
			Pregene (Shenzhen) Biotechnology Co Ltd	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2016 年 10 月
CAR T-cell therapy	ADP 核糖环化	Shenzhen	Shenzhen	急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2017 年 8 月

	酶-1 调节剂；CD33 调节剂；CDw123 调节剂；Kit 酪氨酸激酶调节剂；粘蛋白 1 调节剂；神经细胞粘附分子 1 调节剂	Geno-Immune Medical Institute	Geno-Immune Medical Institute				
anti-GD2 CAR T-cell therapy	—	Fuda Cancer Hospital	Fuda Cancer Hospital	胶质瘤	临床 II 期	中国	2015 年 8 月
U-CART	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Shanghai Bioray Laboratory Inc	Shanghai Bioray Laboratory Inc	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2017 年 7 月
CAR T-cell therapy	—	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	胶质母细胞瘤	临床 II 期	中国	2017 年 5 月
EGFR-CART cells	EGFR 家族酪氨酸激酶受体调节剂	The Beijing Pregene Science and Technology Company Ltd	The Beijing Pregene Science and Technology Company Ltd	转移性结直肠癌	临床 II 期	中国	2017 年 5 月
NANT Pancreatic Cancer Vaccine	CD66 调制器；IL-15 受体激动剂; IL-15 受体调节剂；程序性细胞死亡配体 1 抑制剂;	NantCell Inc	NantKwest Inc	胰腺肿瘤	临床 II 期	美国	2017 年 8 月
			NantCell Inc	胰腺肿瘤	临床 II 期	美国	2017 年 8 月

	Ras GTPase 调节剂；胸苷酸合酶抑制剂；VEGF 配体抑制剂						
LCAR-B38M	APRIL 受体调节剂	Nanjing Legend Biotech Co Ltd	Nanjing Legend Biotech Co Ltd	多发性骨髓瘤	临床 II 期	中国	2015 年 10 月
IM19 CAR-T	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Beijing Immunochina Medical Science & Technology Co Ltd	Beijing Immunochina Medical Science & Technology Co Ltd	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2017 年 5 月
BinD-19	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Shenzhen BinDeBio Ltd.	Shenzhen BinDeBio Ltd.	B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2016 年 11 月
				B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 11 月
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Uppsala University	Uppsala University	B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	瑞典	2014 年 4 月
				B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	瑞典	2014 年 4 月
4SCAR19	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2013 年 7 月
anti-GD2 CAR-T therapy	—	Sinobioway Cell Therapy Co Ltd	Sinobioway Cell Therapy Co Ltd	神经母细胞瘤	临床 II 期	中国	2016 年 9 月
anti-CD20 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD20 调节剂	Beijing Biohealthcare Biotechnology	Beijing Biohealthcare Biotechnology Co Ltd	B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 8 月

		Co Ltd					
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Hebei Senlang Biotechnology Inc., Ltd	Hebei Senlang Biotechnology Inc., Ltd	B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 9 月
				B 细胞型急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2016 年 9 月
				血液肿瘤	临床 II 期	中国	2017 年 8 月
anti-CD19 CAR-T cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Bellicum Pharmaceuticals Inc	Bellicum Pharmaceuticals Inc	非霍奇金淋巴瘤	临床 II 期	意大利	2017 年 12 月
			Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (IRCCS)	非霍奇金淋巴瘤	临床 II 期	意大利	2017 年 12 月
			Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (IRCCS)	急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	意大利	2017 年 12 月
			Bellicum Pharmaceuticals Inc	急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	意大利	2017 年 12 月
anti-CD3/anti-HER2 BiTE-expressing T cells	CD3 调节剂；Erbb2 酪氨酸激酶受体调节剂	MedImmune LLC	University of Virginia	转移性乳腺癌	临床 II 期	美国	2017 年 11 月
4SCAR-GD2	—	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	神经母细胞瘤	临床 II 期	中国	2016 年 5 月
			Southern Medical University Zhujing Hospital	神经母细胞瘤	临床 II 期	中国	2016 年 5 月
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	PersonGen Biomedicine (Suzhou) Co Ltd	PersonGen Biomedicine (Suzhou) Co Ltd	淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 7 月
				白血病	临床 II 期	中国	2016 年 7 月

CART-138	Syndecan-1 蛋白调节剂	Chinese PLA General Hospital	Chinese PLA General Hospital	多发性骨髓瘤	临床 II 期	中国	2013 年 6 月
ATLCAR.CD30	CD30 调节剂	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center	淋巴瘤	临床 II 期	美国	2016 年 6 月
CART-33	CD33 调节剂	Chinese PLA General Hospital	Chinese PLA General Hospital	急性骨髓性白血病	临床 II 期	中国	2013 年 4 月
anti-EPCAM CAR T-cell therapy	EpCAM 调节剂	Sinobioway Cell Therapy Co Ltd	Sinobioway Cell Therapy Co Ltd	肝肿瘤	临床 II 期	中国	2015 年 11 月
				胃肿瘤	临床 II 期	中国	2015 年 11 月
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Sinobioway Cell Therapy Co Ltd	Sinobioway Cell Therapy Co Ltd	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2015 年 7 月
anti-MUC1 CAR T-cell therapy	粘蛋白 1 调节剂	PersonGen Biomedicine (Suzhou) Co Ltd	PersonGen Biomedicine (Suzhou) Co Ltd	实体瘤	临床 II 期	中国	2015 年 10 月
anti-CD22 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞细胞粘附分子调节剂	iCarTAB BioMed Inc	iCarTAB BioMed Inc	B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 6 月
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	iCarTAB BioMed Inc	iCarTAB BioMed Inc	肿瘤	临床 II 期	中国	2016 年 5 月
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Sheba Medical Center	Sheba Medical Center	B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	以色列	2016 年 11 月
CD19CART	B 淋巴细胞抗	Innovative	Innovative Cellular	B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2017 年 4 月

	原 CD19 调节剂	Cellular Therapeutics Co Ltd	Therapeutics Co Ltd	急性淋巴细胞白血病	临床 II 期	中国	2017 年 6 月
anti-GPC3 CAR T-cell therapy	磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 调节剂	Shanghai GeneChem Co Ltd	Shanghai GeneChem Co Ltd	肝细胞癌	临床 II 期	中国	2016 年 3 月
anti-CD20 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD20 调节剂	Southwest Hospital Chongqing	Southwest Hospital Chongqing	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	临床 II 期	中国	2016 年 3 月
AU-101	—	Aurora Biopharma Inc	Aurora Biopharma Inc	肉瘤	临床 II 期	美国	2016 年 4 月
				骨肉瘤	临床 II 期	美国	2016 年 4 月
AU-105	—	Aurora Biopharma Inc	Aurora Biopharma Inc	恶性胶质瘤	临床 II 期	美国	2016 年 2 月
				肉瘤	临床 II 期	美国	2016 年 2 月
anti-CD19 CAR T-cell therapy	B 淋巴细胞抗原 CD19 调节剂	Shanghai GeneChem Co Ltd	Shanghai GeneChem Co Ltd	白血病	临床 II 期	中国	2016 年 2 月
autologous tumor-infiltrating lymphocyte therapy	—	Fred Hutchinson Cancer Research Center	National Cancer Institute	IV 期黑素瘤	临床 II 期	美国	2013 年 7 月
			Fred Hutchinson Cancer Research Center	IV 期黑素瘤	临床 II 期	美国	2013 年 7 月
DC-Tn-MUC1	—	Hamilton Health Sciences Corp	Hamilton Health Sciences Corp	激素抵抗性前列腺癌	临床 II 期	加拿大	2009 年 2 月
epstein-barr virus (EBV)-stimulated cytotoxic T-lymphocyte	—	Dana-Farber Cancer Institute Inc	Dana-Farber Cancer Institute Inc	鼻咽癌	临床 II 期	美国	2009 年 1 月

immunotherapy							
anti-KRAS G12V mTCR cell therapy	K-Ras GTP 酶抑制剂	National Cancer Institute	National Cancer Institute	实体瘤	临床 II 期	美国	2017 年 7 月
MCPyV TAg-specific polyclonal autologous CD8-positive T-cell immunotherapy	—	Fred Hutchinson Cancer Research Center	Fred Hutchinson Cancer Research Center	梅克尔细胞癌	临床 II 期	美国	2013 年 2 月
			National Cancer Institute	梅克尔细胞癌	临床 II 期	美国	2013 年 2 月
CST-101	—	Rush University Medical Center	NantKwest Inc	梅克尔细胞癌	临床 II 期	美国	2015 年 8 月
FATE-NK100	—	Fate Therapeutics Inc	Karolinska Institutet	急性骨髓性白血病	临床 II 期	瑞典	2011 年 7 月
			University of Minnesota	骨髓增生异常综合征	临床 II 期	瑞典	2011 年 7 月
			University of Minnesota	急性骨髓性白血病	临床 II 期	瑞典	2011 年 7 月
			Fate Therapeutics Inc	骨髓增生异常综合征	临床 II 期	瑞典	2011 年 7 月
			Karolinska Institutet	骨髓增生异常综合征	临床 II 期	瑞典	2011 年 7 月
			Fate Therapeutics Inc	急性骨髓性白血病	临床 II 期	瑞典	2011 年 7 月
Cal－1	CCR5 基因抑制剂	Calimmune Inc	Calimmune Inc	HIV-1 感染	临床 II 期	美国	2013 年 4 月
immune killer cells	—	Newmed Life Sciences Co Ltd	Newmed Life Sciences Co Ltd	非小细胞肺癌	临床 II 期	中国台湾	2017 年 10 月
Viralym-M	细胞毒性 T 淋巴细胞蛋白刺激物	Viracyte	Viracyte	BK 病毒感染	临床 II 期	美国	2014 年 6 月
				EB 病毒感染	临床 II 期	美国	2014 年 6 月
				疱疹病毒 6 型感染	临床 II 期	美国	2014 年 6 月
				腺病毒感染	临床 II 期	美国	2014 年 6 月

				巨细胞病毒感染	临床 II 期	美国	2014 年 6 月

2.3. 产品交易现状

随着免疫细胞治疗临床研究不断取得进展，全球免疫细胞治疗市场发展迅猛。免疫细胞治疗已成为国际公认的治疗肿瘤的第四种方法，欧美等国的最新临床试验结果显示了其良好应用前景。国际制药巨头及生物公司纷纷将免疫细胞治疗确定为“下注未来”的重点。因此，在该领域的产品交易日趋频繁。目前，免疫细胞治疗类药物研发领域的交易类型主要分为两种形式：药物开发及商业化许可，以及药物的发现与设计。其中，在交易金额前十的交易中，药物开发及商业化许可是最主要的交易模式（占比份额为 90%）（**表 5**）。详细如下：

（1）Kite 制药 31.6 亿美元结盟 Sangamo，共同开发下一代 CAR-T 疗法

2018 年 2 月 20 日，Kite 制药宣布与 Sangamo Therapeutics 签订一项全球合作开发协议，双方将基于 Sangamo 公司的锌指核酸酶（zinc finger nuclease，ZFN）技术平台开发下一代治疗不同肿瘤的自体和异体细胞疗法。据悉，该协议总金额约 31.6 亿美元，根据协议，Sangamo 将从 Kite 制药获得 1.5 亿美元首付款，未来可获得 12.6 亿美元的研发、注册及商业（首个销售里程碑）里程金，以及 17.5 亿美元的销售里程金（许可产品年销售收入达到特定里程碑），交易总额 31.5 亿美元。此外，Sangamo 未来还可从 Kite 获得分层销售分成。Kite 负责产品的研发、生产和商业推广。

（2）辉瑞与 Cellectis 合作，联合开发 CAR-T 癌症免疫疗法

2014 年 6 月 18 日，辉瑞（Pfizer）与法国生物技术公司 Cellectis 联合宣布，双方已达成全球战略性合作，共同开发 CAR-T 免疫疗法在肿瘤治疗领域的特定靶标。根据协议，辉瑞拥有选择开发和商业化 CAR-T 疗法用于肿瘤学中指定的 15 个靶标的独家权利。此外，双方将共同合作开展临床研究，辉瑞将负责开发和商业化任意 CAR-T 疗法用于选定的疾病靶标。根据协议条款，该交易涉及总金额达 28.903 亿美元，包括辉瑞已支付给 Cellectis 的价值 8000 万美元的预付款、27.75 亿美元的里程碑支付金额以及 3530 万美元用于购买 Cellectis 公司 10%股份的股权金额。

（3）Allogene 联手辉瑞、Cellectis，共同开发 UCART 项目

2018 年 4 月 3 日，细胞疗法新兴公司 Allogene Therapeutics 宣布用于收购并

推进此前由辉瑞控制的一系列实验性细胞疗法，用于通用型 CAR-T 疗法治疗实体瘤和血癌。上述细胞疗法的核心技术是由 Cellectis 提供，因此 Cellectis 根据 2014 年与辉瑞的交易也将继续从中获益，以 15 个目标产品、单个产品 1.85 亿美元里程碑款，收获包括高达 28 亿美元里程碑款项。

（4）Baxalt 联手 Precision BioSciences，聚焦异体 CAR-T+基因编辑

2016 年 2 月 25 日，基因编辑公司 Precision BioSciences 与生物制药商 Baxalta 已达成全球战略合作协议，旨在利用 Precision BioSciences 公司 ARCUS 基因编辑技术平台合作开发异体 CAR-T 疗法。根据协议，Baxalta 将向 Precision BioSciences 公司支付 1.05 亿美元的预付款，以及价值 16 亿美元的期权费、发展性、临床监管和销售里程碑款项等，总金额为 17.05 亿美元。

（5）Servier 联合 Cellectis，共同开发 UCART19

2014 年 2 月 17 日，法国药企施维雅（Servier）宣布，将和法国生物技术公司 Cellectis 达成全球许可协议，共同开发的一款针对血液癌症极具治疗潜力的 CAR-T 细胞疗法——UCART19。根据协议，施维雅将负责进行该药物的 II 临床研发及后续实验，以及该药物的注册和商业化。据悉，该交易总金额达 11.20 亿美元。

（6）Kite Pharma 与安进合作，研发 CAR-T 细胞疗法

2014 年 12 月 31 日，Amgen 和 Kite Pharma 公司发表了癌症免疫治疗战略合作的声明，两家公司将合作整合了 Amgen 公司的肿瘤靶标，以及 Kite 公司的 CAR-T 平台的创新治疗方法。根据协议，该合作协议总金额为 11.1 亿美元，其中 Kite 公司获得 Amgen 公司提供的 6000 万美元的预付款，以及每个项目 5.25 亿美元的里程碑款项。

（7）Celgene 入股 Juno，共同研发肿瘤免疫治疗

2015 年 6 月 29 日，美国生物制药公司 Celgene 宣布，将 10 亿美元的总金额，入股肿瘤免疫创新医疗公司 Juno Therapeutics，并与其签署了全球合作协议。根据协议，10 亿美元中包含约 1.502 亿美元的预付款，以及以 8.498 亿美元的金额买入 Juno10%的股份，双方将在肿瘤免疫领域通力合作，致力于 CAR-T 疗法在癌症治疗中的应用。

（8）Merck 与 Intrexon 达成 9.41 亿美元 CAR-T 合作研发协议

2015 年 3 月 30 日，Merck 宣布与 Intrexon 达成 9.41 亿美元协议，将共同研发肿瘤的 CAR-T 细胞疗法。该协议金额包括 Merck 支付给 Intrexon1.15 亿美元的预付款，以及 8.26 亿美元的里程碑款项，用于研究经费、研发、管理、销售等方面。根据协议，Merck 将独家获得 Intrexon 的 CAR-T 技术。

（9）Juno 牵手 Editas，结成研发联盟

2015 年 5 月 26 日，CAR-T 新贵 Juno 公司和基因编辑公司 Editas Medicine 达成协议，利用后者的 CRISPR 技术，共同开发癌症免疫疗法 CAR-T 和 TCR（high-affinity T cell receptor），协议总金额为 7.47 亿美元。根据协议，Juno 将支付 Editas 2500 万美元的预付款，以及额外的 2200 万美元的研究投资，用于支持未来 5 年内合作的 3 个项目。对于每个项目，Juno 还将支付 6.975 亿美元的里程碑付款，以及 250 万美元的期权付款金额。

（10）Kite Pharma 携手 Daiichi，合作开发癌症治疗方法

2017 年 1 月 5 日，Kite Pharma Inc 对外发布消息称与日本 Daiichi Sankyo 株式会社签署了一项战略合作协议，共同在日本开发 CAR-T 产品，并将其在日本市场商业化。根据协议条款，该协议总金额为 4.5 亿美元，其中 Kite 将获得 5000 万美元的预付款，并当达到商业里程碑时，可获得高达 2 亿美元的发展红利。此外，协议还规定，Daiichi Sankyo 将会有机会获得未来 3 年内 Kite 其它的候选化合物，且每个候选产品可获得高达 2 亿美元的预付款和里程碑红利，同时 Kite 仍然持有日本以外的所有开发和商业化权利。

3. 总结与展望

近年来，免疫细胞治疗行业正在经历技术突破与监管法规进步护航的两大助力推动。一方面，在日益增长的病患需求和全球各大科研院所与制药巨头的参与下，免疫细胞疗法的技术日益成熟。另一方面，包括我国在内的多国政府相继放开对免疫细胞治疗的政策限制，政策的回暖也必将进一步促进免疫细胞治疗行业的发展。随着 2017 年底，FDA 先后批准两个 CAR-T 药物上市这个里程碑事件，未来免疫细胞治疗行业将迎来高速发展时期，更多的产品将进入 II/III 期临床试验甚至更后面阶段。

与此同时，免疫细胞治疗未来面临诸多挑战。目前，免疫细胞治疗市场面临的主要挑战是前期研发成本以及制备成本太高。以肿瘤 CAR-T 疗法为例，全球

首款获批上市的 CAR-T 疗法目前定价为 47.5 万美元，这个价格对于大多数人而言十分昂贵，仍有待降低。CAR-T 疗法的后续研发也将以降低成本作为重要目标之一。

表 5　2017 年免疫细胞治疗类药物商业化交易 TOP10（例举）

Table 5 2017 Commercial Transactions of Immune System Cell Therapies TOP10（Examples）

序号	转让人	合伙人	交易类型	交易覆盖领域	交易不覆盖领域	根据合同当前的预计值（USD M）	根据合同实际已支付的金额（USD M）	适应症	药物	药物最高研发状态（交易时）	药物最高研发状态（目前）	交易开始时间
1	Sangamo Therapeutics Inc	Kite Pharma Inc	药物—开发/商业化许可	全球	–	3160.0	150.0	癌症	genetically engineered ex-vivo cell therapies	发现	发现	2018/2/20
2	Cellectis SA	Pfizer Inc	药物—开发/商业化许可	全球	–	2890.3	80.0	癌症；肿瘤	CAR T-cell therapy	发现	发现	2014/6/18
3	Cellectis SA	Allogene Therapeutics Inc	药物—开发/商业化许可	全球	–	2800.0	未明确	癌症	CAR T-cell therapy	发现	发现	2018/4/3
4	Precision BioSciences Inc	Baxalta Inc	药物—发现/设计	全球	–	1705.0	105.0	癌症	allogeneic CAR T-cell therapy	发现	发现	2016/2/25
5	Cellectis SA	Servier	药物—开发/商业化许可	全球	–	1120.3	10.0	白血病；实体瘤	UCART-19	发现	临床 I 期	2014/2/17
6	Kite Pharma Inc	Amgen Inc	药物—开发/商业化许可	–	–	1110.0	未明确	癌症	KITE-796; axicabtagene ciloleucel*	临床 II 期	已上市	2014/12/31

7	Juno Therapeutics Inc	Celgene Corp	药物—开发/商业化许可	全球	中国；北美地区	1000.0	1050.0	急性淋巴细胞白血病；癌症；非霍奇金淋巴瘤等	JCAR-014; anti-CD19 CAR T-cell therapy*	临床 II 期	临床 II 期	2015/6/29
8	Intrexon Corp	Merck Serono SA	药物—开发/商业化许可	全球	–	941.0	115.0	癌症	CAR T-cell therapy	发现	发现	2015/3/30
9	Editas Medicine Inc	Juno Therapeutics Inc	药物—开发/商业化许可	–	–	747.0	30.0	癌症	TCR therapy; anti-BCMA CAR T-cell therapy*	发现	发现	2015/5/26
10	Kite Pharma Inc	Daiichi Sankyo Co Ltd	药物—开发/商业化许可	日本	–	450.0	50.0	急性淋巴细胞白血病；癌症；慢性淋巴细胞白血病等	KITE-718; axicabtagene ciloleucel*	预注册	已上市	2017/1/5

注：表格中带*为交易时的最高和目前研发状态药物

参考文献

[1] Ribas A, Butterfield L H, Glaspy J A, et al. Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003, 21(12):2415-32.

[2]. ResearchAndMarkets. Immuno-Oncology Market, By Type [mAb (Naked, Conjugate), Cancer Vaccines, Immune Checkpoint Inhibitors (PD-1, PD-L1, CTLA-4)], By Application (Lung, Melanoma, Leukemia, Lymphoma) - Global Forecast to 2022[R]. Dublin: RNCOS E-Services Private Limited, 2018

[3] Maude S L, Laetsch T W, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia[J]. New England Journal of Medicine, 2018, 378(5):439-448.

[4] Maude S L, Frey N, Shaw P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia.[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16):1507-1517.

[5]Yoon D H, Osborn M J, Tolar J, et al. Incorporation of Immune Checkpoint Blockade into Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR-Ts): Combination or Built-In CAR-T.[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(2):340-356.

[6] Locke F L, Neelapu S S, Bartlett N L, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma[J]. Molecular Therapy, 2017, 25(1):285-295.

[7] Neelapu S S, Locke F L, Bartlett N L, et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi‐Cel; Kte‐C19) In Patients With Refractory Aggressive Non‐Hodgkin Lymphomas (Nhl): Primary Results Of The Pivotal Trial Zuma‐1[J]. Hematological Oncology, 2017, 35(S2):28-28.

[8] Neelapu S S, Locke F L, Bartlett N L, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 377(26):2531-2544.

[9] Kong, S., Kim, K., Seok, J. H., et al. IL13Ra2-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells Directed to Glioblastoma Suppress Tumor Growth in a Mouse Glioma Model. Molecular Therapy, 2017,25(5):159-159.

[10] Prockop S E, Ai L, Baiocchi R, et al. Efficacy and Safety of ATA129, Partially Matched Allogeneic Third-Party Epstein-Barr Virus-Targeted Cytotoxic T Lymphocytes in a Multicenter Study for Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder[J]. Biology of Blood & Marrow Transplantation, 2018, 24(3):S41–42.

[11] Javed A, Sato S, Sato T. Autologous melanoma cell vaccine using monocyte-derived dendritic cells (NBS20/eltrapuldencel-T).[J]. Future Oncology, 2016, 12(6):751-762.

[12]Dillman R O. Long-Term Progression-Free and Overall Survival in Two Melanoma Patients Treated with Patient-Specific Therapeutic Vaccine Eltrapuldencel-T After Resection of a Solitary Liver Metastasis[J]. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2016, 31(3):71-74.
[13] Liu B, Song Y, Liu D. Clinical trials of CAR-T cells in China:[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2017, 10(1):166-175.
[14] Ma J, Li Q, Yu Z, et al. Immunotherapy Strategies Against Multiple Myeloma[J]. Technology in Cancer Research & Treatment, 2017, 16(6):717-726.